

⑤ 日本国特許庁 (JP)

⑥ 特許出願公開

⑦ 公開特許公報 (A) 昭60-155113

⑧ Int. Cl.

A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号

6742-4C

⑨ 公開 昭和60年(1985)8月15日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑩ 発明の名称 経皮吸収薬剤

⑪ 特 願 昭59-10664

⑫ 出 願 昭59(1984)1月24日

⑬ 発 明 者 松 井 一 郎 富山市長江新町3丁目5番40号

⑭ 発 明 者 高 橋 一 清 富山県上新川郡大町三宮荒屋973-30

⑮ 発 明 者 坂 東 幸 男 富山市水橋町569番地

⑯ 発 明 者 大 橋 清 信 富山市稲荷町3丁目6番3号

⑰ 出 願 人 ナイカ製薬株式会社 富山市荒川250番地

⑱ 代 理 人 弁理士 山 田 恒 光 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収薬剤

2. 特許請求の範囲

- 1) 発明又は予知に有効な一種以上の薬物を含有する薬物層と、該薬物層から薬物を抽出し得る基剤層とからなり、使用時前記薬物層と基剤層とを重合させて使用することを特徴とする経皮吸収薬剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は薬物の経皮吸収を効率的く且つ定量的に行なえるようにした経皮吸収薬剤に関するものである。

(従来の技術)

一般に外用剤は軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、浸漬剤、貼布剤及びパップ剤等種別に分類され、これらはいずれも塗布適用した局所患部における薬物の吸収による効果を期待するものである。従って、

外用剤においては消炎作用、殺菌並びに鎮痛作用を有する薬物を局所に適用するものであった。

近年分析技術の進歩に伴ない皮膚より吸収される微量薬物量を追跡することにより皮膚を薬物投与経路のひとつとして全身作用を目的とする経皮吸収薬剤の開発に関心が高まってきた。

しかしながら皮膚からの薬物の吸収は、皮膚が有する外界に対する生体本来の防壁としての機能による解剖から経口投与による薬物吸収よりも稀であることを免れないが、経口投与における胃腸管、あるいは肝臓の初回通過効果を避けるなどの利点がある。又、皮膚組織の透膜性を利用し得る薬物においては特異性外用剤の設計も可能である。

経皮吸収を目的とする薬剤の理想的な条件を列挙すれば次のようである。

①微量の薬物といえども有効に投与される薬物の割合が少ない。

②薬物の放出速度及び放出持続時間が一定の値

率を満たすように設計されている。
 (d) 薬物の力価が長期保存において変化が少なく安定である。

- (e) 皮膜剥離が少ない。
 (f) 使用時に薬物の投与単位を明確に規定指示できる。
 (g) 露出面及び封止下面皮膜面を問わず剥離を保持できる。

この種の経皮吸収を目的とする従来の外用剤では投与剤又は賦形剤に対して若干の割合が見られるが、全身作用を期待し得る薬物はその用量が微量でmg単位であることが多いから、従来の外用剤の形態に見る通りに薬剤全体に薬物を分散溶解することは薬物の濃度が低くなりやすい等、まだ満足なものが得られていない。

又、投与剤について言えば、前述の条件のうち(1)、(4)、(6)、(7)において解決すべき問題が存在しており、貼布剤では薬物が皮膜との接界面のみから吸収されるため皮膜に接しない他の薬物が漏れやすくなることから薬量薬物の投与に適さず、

更に経皮性薬剤の制約より配合し得る薬物が制限され(1)、(4)、(6)共に満足できるものではない。
 (発明の目的)

本発明は、微量の薬物を効率的に投与して薬物の無駄がなく、薬物の放出速度及び放出持続時間が調節可能で、薬物を長期安定に保存でき、且つ薬物の投与単位を明確に規定指示できる経皮吸収薬剤を提供することを目的とする。

(発明の構成)

本発明者等は所望の目的のもと従来の外用剤を種々検討した結果、薬物と高剤とを別々の層とし使用時にこれらの層を組み合せることにより、前述の従来の外用剤の欠点を除去できるところを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は治療又は予防に有効な一層以上の薬物を含有する薬物層と、該薬物層から薬物を放出し得る基剤層とからなり、使用時該薬物層と基剤層とを組み合せて使用することを特徴とする経皮吸収薬剤にかかるものである。

以下、図面を参照しつつ本発明の構成を説明する。

前記薬物層は第1図に示すように、治療又は予防に有効な薬物を含有する薬物層1をシート状に成形し、該薬物層1の両面に保水層の防水紙又はプラスチックフィルム2、3を割断可能に張り付けてある。

ここで、薬物層1としては使用する薬物を均一に含有して固体又はゲルを形成することができる天然又は合成の高分子が用いられる。

これらの天然又は合成の高分子を水溶性高分子と脂溶性高分子とに分類して例示すると、水溶性高分子としてはポリビニルアルコール(PVA)、ワレタン化PVA、アセタール化PVA、ポリアクリル酸とその塩類、ポリアクリルアミド、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン等のポリビニル化合物、ポリエチレンオキサイド、ポリプロピレンオキサイド等のポリエーテル、水溶性アルキッド等のポリエステル、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、

エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、アルギン酸とその塩類、澱粉とその化合物、デキストリン、糖類等のポリサツカライド、ニカフ、ゼラチン、カゼインとその塩類等のポリペプチドがあり、脂溶性高分子としては天然ゴム(NR)、イソブレンゴム(IR)、スチレン、ブタジエンゴム(SBR)、スチレン-ブタジエン、ブタジエン共重合体(SBS)、スチレン-イソブレン-ブタジエン共重合体(SIS)、ブチルゴム(IIR)、ポリイソブレン、シリコーンゴム、ポリビニルイソブチルエーテル、クロロブレンゴム(CR)、ニトリルゴム(NBR)、クラフトゴム等が挙げられる。

一般には水溶性高分子であるポリビニル化合物やポリサツカライドがフィルム又は片形成能の点から好ましく、これらの高分子は単独又は2種以上混合して使用される。

これらのフィルム又は片は厚いほどよいが薬物を溶解又は分散させるのに最少必要量がよく一般に0.0001~0.02g/cm²が好ましい。又、形状

は第1図に示すような膜状であつてもよく、又、第2図に示すような網状の薬物層でもよく、高剤と薬物の製剤上の薬物放出速度及び放出時間等から変化もたせればよい。

本発明において利用される薬物としては解熱鎮痛消炎剤例えばビラゾロン系薬物、インドメタシン、アルカライド、サリチル酸系薬物、麻酔剤、鎮痛剤、精神神経用剤、抗癌剤等、腸胃腸解薬例えばプロカイン、アミノ安息香酸エチル、ジブカイン等、アレルギー用剤例えばヒスタミン阻害剤、微心臓、血圧降下剤例えばレセルピン、クロニジン等、血管拡張剤例えばニトログリセリン、イソソルバイトナ이트レート等、呼吸促進剤、鎮痙攣薬、気管支拡張剤、ホルモン剤例えば副腎ホルモンとしてプレドニゾロン、デキサメタゾン、男性ホルモン、副腎ホルモン及び女性ホルモン等、抗腫瘍薬、抗生物質、化学療法剤等が挙げられる。これらの薬物はその用途や溶解性の特性に応じて所定量配合することができ、

更に、緩延薬物層1には高分子物質を基層として、薬物緩延促進剤、界面活性剤、可塑剤、防腐剤、着色剤等を適宜添加することができ、

前記基層層は第3図に示すように、布、不織布、合成樹脂シート、多孔性合成樹脂シート等の支持体4の上に、前記薬物層1から薬物を放出し、皮膚に貼附させる作用を有するゲル状の薬剤5を層状に形成しており、該薬剤5の表面に保護用のプラスチックフィルム6を剥離可能に張り付けてある。

又、基層層の他の例としては第4図に示すような、浅い凹部7を有する平型のプラスチック容器8を前記第3図における支持体4の代わりに使用し、該プラスチック容器8の外周縁にプラスチックフィルム6を接着したものがある。

以上の場合において、ゲル状の薬剤5を形成する材料としては、一種の化粧品、医薬品等を用いられるゲル形成剤を使用することができ、発汗時や長期保存時に「だれ」や「変質」などがないように注意する必要がある。糖質と

しては薬物放出剤と緩延促進剤の一種又は二種が用いられ、薬物放出剤としては水又は水と自由に混合し得る有機性溶媒例えばエタノールをはじめとするアルコール類、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール類及びその誘導体等があり、緩延促進剤であるジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド及びジメチルアセトアミド、クロタミトン、アジピン酸ジエチル等と組合せて使用できる。

いずれにしても薬剤5は溶媒を含むしたゲルでありその重量は0.05〜0.2 g/gが望ましい。

本発明の緩延吸収薬剤は以上のように構成したので、使用する場合は薬物層1の側のプラスチックフィルム2を切り除き、プラスチックフィルム5を取り除いた薬剤層9の薬剤5表面に前記薬物層1を貼り合わせるにより薬物層1と薬剤層9とを組み合わせ、次いでプラスチックフィルム3を貼り付けて薬物層1の表面を皮膚に貼附する。

これにより、薬物層1中の薬物が、薬剤5成分により放出されて皮膚に貼附され、他方皮膚は薬物層1、薬剤5に含まれる薬物緩延促進剤により薬物を緩延し易い状態となつてゐるため、薬物は効率的に経皮吸収され、薬理作用を示す。

以上のことは、第2図で示した網状の薬物層1と第4図で示したプラスチック容器8により支持した薬剤層5とを組み合わせても同様であり、又薬物層1、5を皮膚先に貼り付け、次いで薬物層1、5上に薬剤層9、5を重ね合わせて皮膚に貼附した場合でも同様の効果が見られる。

(実施例)

〈薬物層の製造法〉

インドメタシン	114.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1400.0mg
ポリビニルピロリドン	1300.0mg
アジピン酸ジイソプロピル	500.0mg
マクロゴール400	600.0mg
ニツコールT0-10	200.0mg
上記成分をエタノールに溶解し全量を20g	

とし、かき混ぜて溶解し均一な液とする。次に、水平なガラス板の上にポリプロピレンフィルム(50 μ)を置き40 \times 20cmの枠を作り上記溶液を流し込む。60 \pm 2時間乾燥し、乾燥してフィルム状となつた薬物層面に更にポリプロピレンフィルム(50 μ)を張り付け適当な大きさに裁断する。フィルム状の薬物層は0.005g/ cm^2 でインドメタシン含量は14.3mg/100 cm^2 である。

〈基剤層の製造法〉

セラチン	5.0g
カルボキシニルポリマー	1.5g
ポリアクリル酸ナトリウム	2.0g
乳糖	0.5g
グリセリン	20.0g
安息香酸ナトリウム	0.2g
水	70.8g

カルボキシニルポリマー1.5gに水30gを加えて溶解する。次にポリアクリル酸ナトリウム2.0gにグリセリン20gを加えて分液させ

る。水40.8gを70 \pm 2に加熱し、セラチン5gを加えて溶解した後、カルボキシニルポリマー溶液、乳糖0.5g、安息香酸ナトリウム0.2g及びポリアクリル酸ナトリウムのグリセリン分液液を加えて混合し、不溶物1000 cm^2 に均一に展延し、ポリエチレンフィルムで覆う。

〈比較例1〉

特記薬物層よりインドメタシンを除いた薬物層と前記基剤層とを混合させたものを比較例1とする。

〈比較例2〉

特記薬物層に含まれるインドメタシンと同量のインドメタシンを前記基剤層に混合し、均一に混合した後、平滑面に展延したものを比較例2とする。

以上の方法で製造した本発明の経皮吸収剤と比較例1、比較例2の経皮吸収剤をカラゲニン系浮腫にて試験した。

試験方法は次のとおりであり、体重約150gのウイスター系ラット1群(10匹)を用いラッ

ト箱底面に2gカラゲニン0.1 cm を底面を被し、直ちに試料(2 $\text{cm} \times 2\text{cm}$)を貼付し、2時間経過後試料を除去し足容積を測定して、次より浮腫率及び浸透率を求めた。

$$\text{浮腫率}(\%) = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100$$

V_n : 試料貼付前の排水量

V_t : 試料貼付後の排水量

$$\text{浸透率}(\%) = \frac{E_0 - E_t}{E_0} \times 100$$

E_0 : 分経群の2時間後の平均浮腫率

E_t : 薬物浸透群の2時間後の平均浮腫率

その結果を下記表1表に示す。

表1 実 験 結 果

	浮腫率(%) (8h)	浸透率(%)
対 照 群 (浮腫群)	93.646.93	—
本発明の経皮吸収剤	48.216.04	45.5
比較例1	83.744.99	10.6
比較例2	79.715.20	14.9

これらの結果から明らかなように、本発明による経皮吸収剤によれば、薬物が浸透でも充分の浸透効果を得ることがわかる。

【発明の効果】

以上述べたように本発明の経皮吸収剤によれば下記の如き種々の優れた効果を奏する。

① 薬物を基剤全体に分散し融合するのでなく、使用時に主薬を含むする薬物層より溶出させるため、薬物が最も有効に皮膚面に展開する。従つて、少量の薬物により従来のものと同等の効果が得られる。

② 主薬を含むする薬物層と放出用の基剤層と、薬物の溶解特性に応じて自由に選択できるため薬物放出速度及び放出持続時間の設計が容易である。従つて、各種の薬物について経皮吸収剤への応用が可能となる。

③ 主薬を含むする薬物層は基剤層とは別体なので、基剤層に含まれる増粘増量剤とは使用直前に分離しているため、化学変化による分解のおそれがない。従つて、薬物全長期間安

定に保存することができる。

00 塗物層と基層層の材質選択の幅が広く接着面、治具簡便、保護層剥離など自由に選ぶことができるため、成層剥離の少ない層設計が可能である。

01 使用者に塗層の抜き単位を明確に設定指示できる。

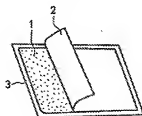
02 塗層が筐体外部に露出しないため剥離を容易できる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の成層剥離装置における塗層の一例を示す説明図、第2図は同塗層層の他の例を示す説明図、第3図は同基層層の一例を示す説明図、第4図は同基層層の他の例を示す説明図である。

1、1'は塗物層、2、3、6はプラスチックフィルム、4は支持基板、5は基層、6はプラスチック容器、9、9'は蒸着層を示す。

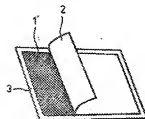
第1図



第3図



第2図



第4図

